

Биорезорбируемые 3D скэффолды на основе поли-3-оксибутирата с увеличенным пьезооткликом для регенеративной медицины

Р.В. Чернозем¹, М.А. Сурменева¹, К.Н. Романюк², А.Л. Холкин², Р.А. Сурменев¹

¹Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 634034 Томск, Россия
e-mail: rsurmenev@mail.ru

²Университет Авейру, 3810-193 Авейру, Португалия

Количество травматических случаев и повреждений опорно-двигательной системы уступает только сердечно-сосудистым и онкологическим патологиям для людей трудоспособного возраста [1]. Костная ткань обладает пьезоэлектрическими свойствами. В связи с этим, разработка и внедрение пьезоэлектрических материалов, способных оказывать электростимуляцию для ускорения костной регенерации, имеет важное практическое значение. Кроме того, пьезоэлектрические биоматериалы в ряде случаев должны быть биорезорбируемыми, чтобы исключить риски (инфекция и воспаление) повторного хирургического вмешательства для удаления имплантата. Многообещающий биорезорбируемый пьезоэлектрический полимер, как поли-3-оксибутират (ПОБ) удовлетворяет данным требованиям [2]. Однако, ПОБ обладает более низким пьезооткликом по сравнению с не биорезорбируемым поливинилиден фторидом [3], который продемонстрировал свою эффективность для восстановления костных дефектов *in vivo* [4]. Для улучшения пьезосвойств полимеров могут быть успешно использованы нанонаполнители, такие как восстановленный оксид графена (ВОГ) [5]. ВОГ является биосовместимым 2D материалом, который широко исследован для тераностики и тканевой инженерии. При этом, влияние ВОГ на структуру и пьезосвойства 3D ПОБ скэффолдов, пористая структура которых имитируют внеклеточный матрикс [2], не изучено. Таким образом, цель данной работы заключается в разработке новых гибридных биорезорбируемых 3D ВОГ-ПОБ скэффолдов с улучшенными пьезооткликом и изучении влияния ВОГ на морфологию, структуру и молекулярный состав ПОБ.

Полимерные волокнистые скэффолды были получены методом электроспиннинга при напряжении 5-6 кВ. В 5 мас.% ПОБ растворе с хлороформом концентрация ВОГ варьировалась от 0 до 1 мас.%. Морфология, кристаллическая и молекулярная структура гибридных 3D скэффолдов были изучены с помощью растровой электронной микроскопии (РЭМ), рентгенофазового анализа (РФА), Раман-спектроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Для исследования пьезоотклика с помощью сканирующей зондовой микроскопии (СЗМ) единичные полимерные волокна были сформированы на подложках полиэтилентерефталата с проводящим покрытием оксида индия-олова. Для *in vitro* изучения биорезорбции и ее влияния на морфологию и механические свойства гибридных микроволокон 3D скэффолды были погружены в физиологический раствор с фосфатным буфером, содержащим липазу.

Анализ РЭМ-изображений гибридных скэффолдов (Рис. 1а-б) позволил выявить снижение среднего диаметра микроволокон с $2,1 \pm 0,4$ мкм до $1,5 \pm 0,3$ мкм при добавлении ВОГ до 1 мас.%. В свою очередь, максимальный эффективный вертикальный и латеральный пьезоотклик микроволокон, который был соответственно в 2,5 и 1,7 раза больше по сравнению с чистым ПОБ, достигнут при содержании 0,7 мас.% ВОГ. На поверхности микроволокон наблюдается множество пьезо-активных доменов (Рис. 1в-г). РФА анализ выявил наличие нескольких фаз в структуре микроволокон, как α -(ламелии) и β -фазы (зигзагообразная конформация) [6].

Наблюдаемое увеличение пьезоотклика гибридных микроволокон обусловлено уменьшением размеров α -ламелей и формированием между ними зигзагообразных цепочек, которые могут иметь тригональную симметрию $P3_221$ [6]. Дальнейшее увеличение содержания ВОГ до 1 мас.% продолжает влиять на снижение размеров α -кристаллов, однако, препятствует формированию зигзагообразных цепочек, что приводит к снижению кристалличности и пьезоотклика ПОБ. ДСК анализ подтвердил снижение кристалличности

3D ПОБ скэффолдов с 62% до 59% при добавлении ВОГ до 1 мас.%. Также следует отметить, что добавление 0,7 мас.% ВОГ в ПОБ микроволокна не приводит к ухудшению механических свойств и скорости биорезорбции 3D скэффолдов.

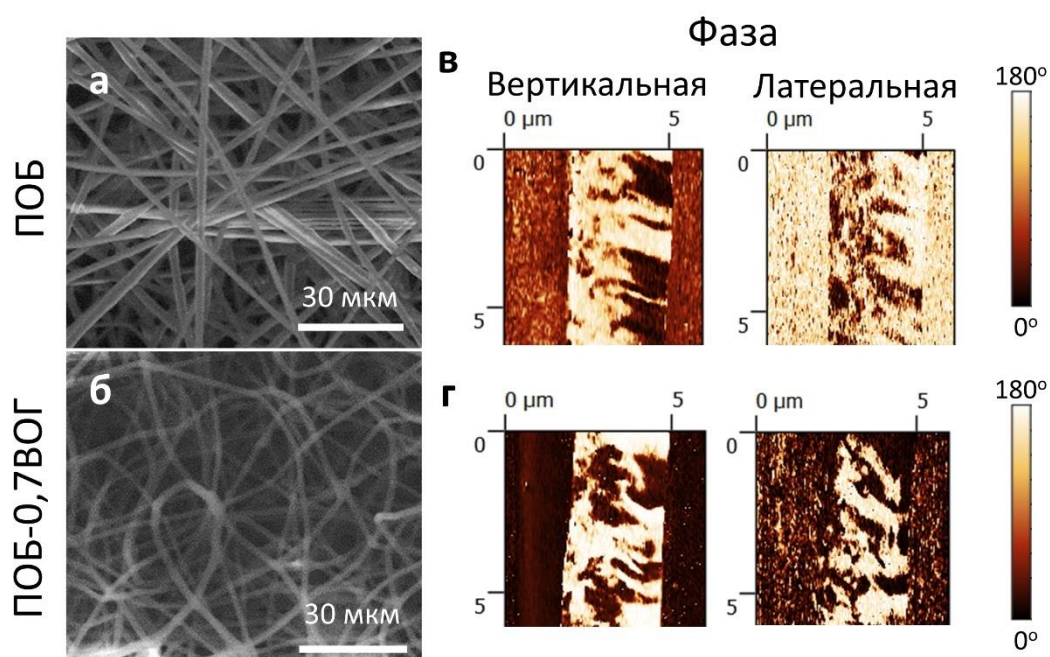


Рисунок 1. РЭМ-изображения (а) ПОБ и (б) гибридных ВОГ-ПОБ микроволокон с 0,7 мас.% (ПОБ-0,7ВОГ). СЗМ-изображения вертикальной и латеральной фазы (в) ПОБ и (г) ПОБ-0,7ВОГ микроволокон.

В рамках выполненных исследований установлено отсутствие влияния ВОГ на морфологию, биорезорбируемость и механические свойства ПОБ скэффолдов. Однако, установлено небольшое снижение диаметра волокон и степени кристалличности, а также изменение кристаллической структуры и молекулярного состава ПОБ скэффолдов. Кроме того, выявлено, что добавление ВОГ приводит к увеличению эффективного пьезоотклика ПОБ микроволокон. Впервые выявлена пьезоактивность ПОБ микроволокон на наноуровне. Таким образом, полученные результаты и разработанные гибридные ВОГ-ПОБ скэффолды являются многообещающими для различных приложений в регенеративной медицине.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (№18-73-10050), стипендии президента РФ для молодых ученых (№СП-509.2021.4) и для обучения за рубежом, а также мегагранта (номер заявки 2020-220-08-9781).

1. *Бюллетень ВОЗ* 310 (2014).
2. R.V. Chernozem et al., *ACS Appl. Mater. Interfaces* **11** (21) (2019).
3. C. Ribeiro et al., *Mater. Lett.* **209** (2017).
4. R.V. Chernozem et al., *Mater. Lett.* **220** (2018).
5. R.A. Surmenev et al., *Nano Energy* **62** (2019).
6. S. Phongtamrug, K. Tashiro, *Macromolecules* **52** (2019).